

Aryl hydrocarbon receptorを介した大気汚染物質 によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明

著者	日高 高德
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3528号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00097165

氏名	ひだか たかのり 日高 高德
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Aryl hydrocarbon receptor を介した大気汚染物質によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明
論文審査委員	主査 教授 山本 雅之 教授 相場 節也 教授 本橋 ほづみ 教授 平澤 典保

論文内容要旨

近年、アトピー性皮膚炎 (AD) の有病率が急速に増加しており、複数の疫学研究が AD の有病率増加と大気汚染の相関を示している。多環芳香族炭化水素 (PAHs) は大気汚染物質中の炎症惹起成分とされ、PAHs は受容体型転写因子である Aryl hydrocarbon receptor (AhR) と結合することで生体に作用する。そこで、大気汚染物質による表皮での AhR 活性化が AD を引き起こすという仮説を立てた。表皮において恒常的に AhR が活性化している AhR-CA マウスは、表皮への大気汚染物質の慢性暴露を模倣するマウスであり、同マウスの解析を通して大気汚染物質による AD 発症機序の解明を試みた。

第一に、AhR-CA マウスが AD と類似した表現型を示すかを確認した。AD の皮膚における病態は掻痒、バリア機能障害、アレルギー性炎症の 3 徴から成るが、AhR-CA マウスでは掻爬行動、経表皮水分蒸散量の増加および真皮への CD4 陽性 T 細胞/ マスト細胞/ 好酸球/ 好塩基球の浸潤から成るアレルギー性の炎症を認めた。加えて、皮膚全層の mRNA 発現解析にて、多人種または多民族間で AD の感受性と関連が証明されている *Tslp*/ *Il33*/ *Il18*/ *Il4*/ *Il4ra*/ *Il13*/ *Ccl5* の発現亢進を認めた。次に、AD の全身性病態を模倣するかを調べるため、AhR-CA マウスにおける経皮感作の有無と続発する喘息様病態が再現可能かを検討した。Ovalbumin (OVA) の外用により皮膚所属リンパ節での IL4 または IL13 産生性 CD4 陽性 T 細胞が誘導され、血清中の OVA 特異的 IgG₁ および IgE が増加した。加えて、OVA 経皮感作後に OVA を経鼻投与することで、AhR-CA マウスでは気道過敏性が亢進した。

第二に、AhR-CA マウスにおける経皮感作の成立機序を調べた。AhR-CA マウスに爪切りを実施したところ、バリア機能が著明に改善し、皮膚所属リンパ節での抗原提示細胞による抗原取り込みが抑制され、結果として所属リンパ節での CD4 陽性 T 細胞による IL4 産生が著明に低下し、掻爬が経皮感作に必要なことが分かった。次に、掻爬行動を引き起こす掻痒の機序を調べた。AhR-CA マウスの掻爬行動は連続的であり、その基礎には掻爬による機械的刺激を掻痒と錯覚する Alloknesis の存在が示唆された。野生型マウスにおいて認知可能な閾値以下となる触痛覚刺激を、AhR-CA マウスの皮膚に加えると掻爬行動が誘導され、Alloknesis の存在が証明された。Alloknesis の機序の一つとして表皮内神経伸長が報告されているが、AhR-CA マウスの表皮には掻痒を伝達し得る Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 陽性の感覚神経が多数伸長していた。表皮内神経伸長を引き起こす因子を同定するため、AhR-CA マウス表皮のマイクロアレイ解析を実施し、その結果を軸索伸長因子に着目して解析したところ、神経成長因子 Artemin が同定された。ARTEMIN が機能的であるかを調べるため、ARTEMIN 中

(書式12)

和抗体を AhR-CA マウス皮下に投与したところ投与部位の表皮内神経伸長と Alloknesis が抑制された。

最後に、大気汚染物質が実際にArteminを誘導し得るかを調べた。AhR^{flax/flax}マウスおよび AhR^{flax/flax::K5-cre}マウスにディーゼル排気微粒子 (DEP) を外用したところ、AhR依存性に Arteminの発現が亢進した。加えて、ヒト表皮細胞株であるHaCaT細胞に、AhRアンタゴニストまたはVehicleで前処置した後にDEPを投与したところ、後者でのみArteminの発現亢進を認めた。

以上の結果は、AhR-CA マウスはAD 病態をよく模倣し、その機序の一部に表皮における AhR 活性化が ARTEMIN 産生を誘導することで Alloknesis を引き起こすことがあることを示している。同機序が大気汚染物質により誘導し得ることから、本研究は近年の大気汚染により急増する AD の発症機序の少なくとも一部を解明したものである。

審査結果の要旨

博士論文題目 Aryl hydrocarbon receptor を介した大気汚染物質によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 医化学分野

学籍番号 B2MD5108 氏名 日高 高德

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) は大気汚染物質などに含まれる多環芳香族炭化水素をリガンドとする受容体型転写因子である。本論文は表皮で Aryl hydrocarbon receptor (AhR) を過剰発現させたトランスジェニックマウス (AhR-CA マウス) を樹立し、同マウスが掻爬行動や全身性の Th2 型炎症を生じることを示した過去の報告を発展させたものである (Tauchi M et al., 2005)。本論文では新たに 1) AhR-CA マウスが外因性アトピー性皮膚炎の主病態である環境中のタンパク抗原に対する易感作性およびその結果として生じる喘息様病態を再現示し得ること、2) AhR-CA マウスの経皮感作が掻爬行為によって起こる抗原の経皮侵入に依存すること、3) AhR-CA マウスの掻爬行為が表皮内神経伸長を原因とする Allodynia (過敏状態および触痛覚を掻痒と錯覚する錯覚から成る病態) の特徴を有し、同表皮内伸長が表皮での AhR の活性化に依存して産生される神経成長因子 Artemin により引き起こされること、4) 大気汚染物質への暴露によりマウスおよびヒトの表皮細胞にて AhR 依存的に Artemin が誘導されることを示している。

近年急速にアトピー性皮膚炎をはじめとしたアレルギー性疾患の有病率が増加しており、多数の疫学研究が大気汚染との関連を示しているが、皮膚における大気汚染物質の作用機序は不明であった。今研究は皮膚への大気汚染物質暴露が生体へ影響を及ぼし得ること、同暴露が AhR の活性化を介して Artemin を産生しアトピー性皮膚炎類似病態を惹起することを初めて示したものであり、近年の急速なアトピー性皮膚炎の有病率増加の原因を示唆するとともに、その予防に向けての新たな治療法の創出につながり得る重要な知見を与えたものである。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。